

Bildung von C-SCF₃-Bindungen durch direkte Trifluormethylthiolierung**

Anis Tlili und Thierry Billard*

C-S-Kupplung · Fluor · Homogene Katalyse ·
Kreuzkupplung · Trifluormethylthiolierung

Seit langem weckt die SCF₃-Einheit wegen ihrer Eigenschaften, einschließlich ihrer hohen Lipophilie, das Interesse der Chemiker.^[1] Die direkte Einführung der SCF₃-Gruppe in organische Moleküle wurde jedoch bis vor kurzem wenig erforscht; es wurden indirekte Verfahren bevorzugt, z.B. die Trifluormethylierung von Schwefelverbindungen oder die Bildung einer CF₃-Einheit aus einer im Molekül bereits vorhandenen Vorgruppe durch Halogen-Fluor-Austausch.^[2] In jüngster Zeit haben mehrere Forschungsgruppen begonnen, nach neuen Verfahren zur Bildung von C-SCF₃-Bindungen zu suchen. Die gängigsten und effektivsten Verfahren zur Anlagerung von SCF₃-Gruppen an Kohlenstoffzentren werden im Folgenden vorgestellt.

Qing et al. beschrieben eine übergangsmetallfreie oxidative Trifluormethylthiolierung von Alkinen (Schema 1).^[3] Die Reaktion von elementarem Schwefel mit dem Ruppert-Prä-



Schema 1. Trifluormethylthiolierung von Alkinen.

kash-Reagens (CF₃SiMe₃) führte in situ zur „CF₃S“-Spezies^[2f,g], mit der bei Raumtemperatur an Luft C-SCF₃-Bindungen erhalten wurden. Dieses System liefert die Produkte mit guten bis hervorragenden Ausbeuten und zeigt eine breite Toleranz gegenüber elektronenreichen wie elektronenarmen Arylacetylderivaten.

[*] Dr. A. Tlili
Leibniz-Institut für Katalyse, Universität Rostock
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)

Dr. T. Billard
Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires
(ICBMS-UMR CNRS 5246)
Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS
43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Lyon (Frankreich)
E-Mail: thierry.billard@univ-lyon1.fr

Dr. T. Billard
CERMEP-In vivo imaging, Groupement Hospitalier Est, 59 Bd Pinel,
69003 Lyon (France)

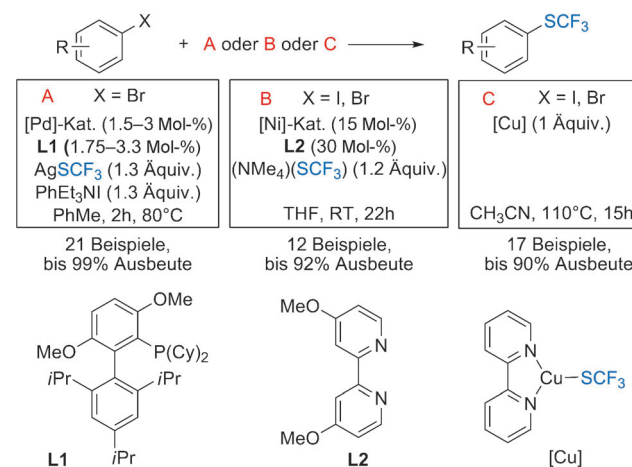
[**] T.B. dankt dem CNRS und dem Réseau français du Fluor, A.T. dem Leibniz-Institut für Katalyse und Prof. Matthias Beller (LIKAT) für Unterstützung.

Vor kurzem wurde **R1**, ein luft- und feuchtigkeitsbeständiges Reagens, synthetisiert und zur Trifluormethylthiolierung von Grignard- oder Lithiumreagentien in guten bis hervorragenden Ausbeuten verwendet (Schema 2).^[4]



Schema 2. Trifluormethylthiolierung mit dem Reagens **R1**.

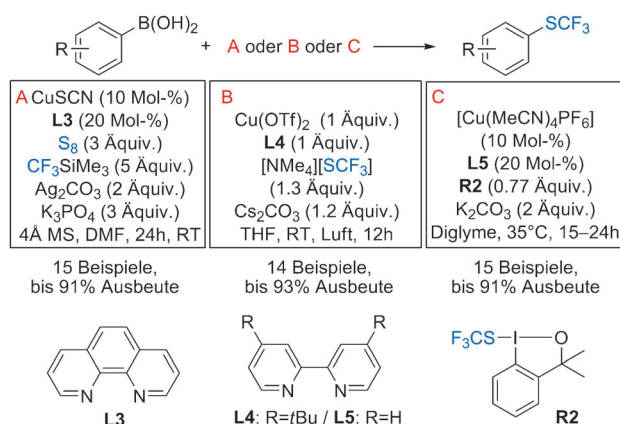
2011 berichteten Buchwald et al. über ein allgemeines und einfaches Verfahren zur Trifluormethylthiolierung von Arylhalogeniden mit dem weniger stabilen Reagens AgSCF₃.^[5] Dieses Beispiel veranschaulichte wieder einmal die Vielseitigkeit der Buchwald-Biarylliganden in Kombination mit Palladiumpräkatalysatoren. Das entwickelte System tolerierte sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylbromide und lieferte die Produkte in hervorragenden Ausbeuten (Schema 3, A). Heterocyclische Bromide wurden ebenfalls erfolgreich gekuppelt, erforderten jedoch höhere Katalysatorbeladungen. Eine andere empfindliche und weniger beständige CF₃S⁻-Quelle – (NMe₄)(SCF₃) – wurde kürzlich von Zhang und Vici eingesetzt.^[6] Hier werden eine



Schema 3. Übergangsmetallkatalysierte Trifluormethylthiolierung von Arylhalogeniden.

ziemlich hohe Katalysatorbeladung auf Nickelbasis (15 Mol-%) und der im Handel erhältliche Ligand vom Bipyridintyp **L2** (30 Mol-%) verwendet. Sowohl mit Aryliodiden als auch mit Arylbromiden wurden mäßige bis sehr gute Ausbeuten erzielt, aber die Substratbandbreite dieses Verfahrens ist nicht groß. Bemerkenswert ist, dass die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt wurden (Schema 3, B). Schließlich wurde eine Reihe unterschiedlicher luftbeständiger Kupfertrifluormethylthiolat-Komplexe unter stöchiometrischen Bedingungen erfolgreich zur nucleophilen Trifluormethylthiolierung von Aryliodiden, die mit elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Gruppen substituiert waren, eingesetzt (Schema 3, C).^[7] Doch nur ein Beispiel eines – mit einer stark elektronenziehenden Gruppe (*o*-Nitrogruppe) – substituierten Arylbromids wurde vorgestellt. Heterocyclische Aryliodide und -bromide zeigten ebenfalls eine interessante Reaktivität. Die Reaktionen wurden in Acetonitril bei 110 °C durchgeführt.

In jüngerer Zeit sind neue Verfahren vorgestellt worden, die auf der Verwendung von Kupferkatalysatoren und Arylboronsäuren als Ausgangsstoffen basieren. Über die erste oxidative Trifluormethylthiolierung einer Arylboronsäure berichteten Qing et al.^[8] Die Verwendung des Ruppert-Prakash-Reagens (CF_3SiMe_3) in Kombination mit Schwefel (S_8) ermöglichte die Synthese von ArSCF_3 in guter bis hervorragender Ausbeute, unabhängig von der Beschaffenheit der Ausgangsstoffe. Die Reaktionen wurden mit Silbercarbonat als Oxidationsmittel in DMF bei Raumtemperatur durchgeführt (Schema 4, A).



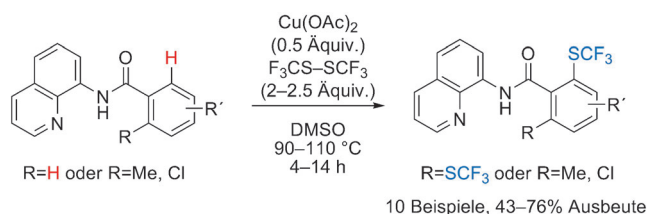
Schema 4. Kupferkatalysierte Trifluormethylthiolierung von Arylboronsäuren.

Luft als sehr attraktives Oxidationsmittel wurde erfolgreich von Zhang und Vicic genutzt.^[9] Die entsprechenden Produkte wurden in guten bis hervorragenden Ausbeuten erhalten, unabhängig davon, ob die Aryl- oder Vinylboronsäurederivate mit elektronenziehenden oder elektronenschiebenden Gruppen substituiert waren. Erwähnenswert ist, dass in diesem Fall stöchiometrische Mengen an Kupfer und Ligand (**L4**) erforderlich waren (Schema 4, B).

Die Gruppe um Lu und Shen schließlich entwickelte ein luft- und feuchtigkeitsbeständiges hypervalentes Iodreagens

(**R2**), das vom Togni-Reagens inspiriert ist.^[10] Dieses Reagens wurde erfolgreich für die Trifluormethylthiolierung von Aryl- und Vinylboronsäurederivaten bei 35 °C in guten bis hervorragenden Ausbeuten eingesetzt (Schema 4, C). Außerdem wies das System eine große Substratbandbreite auf. Das neuartige Reagens **R2** ermöglichte zudem die kupferkatalysierte Trifluormethylthiolierung von Alkinen und die metallfreie Trifluormethylthiolierung von β -Ketoestern.

Vor kurzem berichteten Daugulis et al. über eine ein- oder zweifache Trifluormethylthiolierung durch direkte Funktionalisierung von C-H-Arenbindungen (Schema 5).^[11]



Schema 5. Trifluormethylthiolierung durch direkte Funktionalisierung von C-H-Arenbindungen.

Bei einer hohen Beladung mit dem umweltverträglichen und kostengünstigen Kupferacetat als Katalysator wurde eine gute Reaktivität sowohl bei elektronenziehenden als auch bei elektronenschiebenden Gruppen und auch bei heterocyclischen Arenen beobachtet. Zudem ist das Katalysatorsystem sehr tolerant gegenüber Halogeniden (F, Cl, Br).

Die hier vorgestellten neuen Systeme zur Trifluormethylthiolierung weisen ein hohes Potenzial auf, obwohl einige Probleme noch ungelöst sind. So werden bei Kreuzkupplungen wirksamere Katalysatoren im Hinblick auf die Turnover-Zahl und die Turnover-Frequenz benötigt; eine größere Auswahl an (Hetero)arylhalogeniden, insbesondere Chloriden und Sulfonaten, sollte als Substrate in Frage kommen; und schließlich sind mildere Reaktionsbedingungen wünschenswert.

Eingegangen am 19. Februar 2013,
 veränderte Fassung am 23. März 2013
 Online veröffentlicht am 9. Mai 2013

- [1] *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* (Hrsg.: J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpont), Wiley, Hoboken, **2008**.
- [2] Übersichten: a) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827; b) B. Manteau, S. Pazenok, J.-P. Vors, F. R. Leroux, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140; c) *Modern Fluoroorganic Chemistry. Synthesis, Reactivity, Applications* (Hrsg.: P. Kirsch), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; d) J. T. Welch, S. T. Turner-McMullin in *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II* (Hrsg.: M. Hudlicky, A. E. Pavlath), American Chemical Society, Washington DC, **1995**, S. 545; e) siehe auch die Zitate in Lit. [4]; f) Q.-Y. Chen, J.-X. Duan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 918; g) W. Tyrre, D. Naumann, B. Hoge, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *119*, 101.
- [3] C. Chen, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12454.
- [4] F. Baert, J. Colomb, T. Billard, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382.

- [5] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 7450; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7312.
 [6] C.-P. Zhang, D. A. Vicić, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 183.
 [7] Z. Weng, W. He, C. Chen, R. Lee, D. Tan, Z. Lai, D. Kong, Y. Yuan, K.-W. Huang, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1588; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1548.
 [8] C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2542; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2492.
 [9] C.-P. Zhang, D. A. Vicić, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1756.
 [10] X. Shao, X. Wang, T. Yang, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3541; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3457.
 [11] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18240.

Neugierig?



Sachbücher von WILEY-VCH

MICHAEL GROß

Der Kuss des Schnabeltiers

und 60 weitere irrwitzige Geschichten
aus Natur und Wissenschaft

ISBN: 978-3527-32490-3

September 2009 278 S. mit 26 Abb.

Gebunden € 24,90

Groß berichtet von winzigen „Bärtierchen“, die schon mal einen „Winterschlaf“ von 100 Jahren machen; von Fröschen, die man getrost küssen kann, auch wenn sie sich nicht in Prinzen verwandeln; von der Rekonstruktion genetischer Codes, die uns irgendwann einen echten Jurassic Park bescheren könnten. „Die Maus, die in die Kälte ging“, „Bakterien halten zusammen“ oder „Die spinnen, die Spinnen!“ – Michael Groß hat Spaß an den intelligenten und mitunter etwas bizarren Erfindungen der Natur. Spannende Phänomene, dazu ungewöhnliche Forscherpersönlichkeiten und neueste Technologien stellt er in 61 Kapiteln vor.

Der Chemiker und Wissenschaftsjournalist, der auch für Magazine wie „Nature“ oder „New Scientist“ schreibt, zeigt, dass Wissenschaft Spaß macht, Neugier weckt und den eigenen Forschergeist beflügelt.



WILEY-VCH

Wiley-VCH • Tel. +49 (0) 62 01-606-400 • Fax +49 (0) 62 01-606-184 • E-Mail: service@wiley-vch.de

www.wiley-vch.de/sachbuch